

N-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in the neoplastic diseases

Mirowski A., Jachnis A.¹, Department of General, Gastroenterological and Oncological Surgery, Medical University of Warsaw¹

Both, *in vitro* and *in vivo* experiments and also epidemiological studies have indicated that n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids exert anticancer activity. Fish consumption and fish oil supplementation may reduce the risk of certain neoplastic diseases, especially breast cancer and colorectal cancer. Docosahexaenoic acid (DHA, 22:6n-3), and eicosapentaenoic acid (EPA, 20:5n-3), can inhibit growth of cancer cells and induce their apoptosis. They enhance sensitivity of cancer cells to anticancer drugs. Many studies have demonstrated that the fish oil supplementation could prevent the loss of lean mass in cancer patients. DHA and EPA have alleviated cancer-related inflammation. Some observations suggest that these fatty acids may be useful in the prevention and treatment of neoplastic diseases in dogs and cats. Nevertheless, further studies should be conducted in this area. The aim of this paper was to present important aspects connected with the influence of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids on the neoplastic diseases.

Keywords: docosahexaenoic acid, eicosapentaenoic acid, neoplastic disease, cancer.

Zywność jest ważnym elementem profilaktyki chorób nowotworowych. Prawidłowe postępowanie żywieniowe stwarza możliwość poprawy jakości i wydłużenia życia pacjentów onkologicznych. Duże zainteresowanie naukowców budzi wpływ kwasów tłuszczowych na rozwój nowotworów. Wskazuje się na właściwości przeciwnowotworowe długołańcuchowych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych z rodziny n-3, zwłaszcza kwasu dokozaheksaenowego (DHA, 22:6n-3) i kwasu eikozapentaenowego (EPA, 20:5n-3). Literatura naukowa jest bogata w prace opisujące doświadczenia przeprowadzone w warunkach *in vitro* i na zwierzętach laboratoryjnych. Znacznie mniej badań wykonano na ludziach. Istnieje potrzeba przeprowadzania badań nad użytecznością tych kwasów w profilaktyce i leczeniu chorób nowotworowych psów i kotów.

Według badań przeprowadzonych w Korei Południowej dieta bogata w tłuste ryby, które stanowią istotne źródło

Długołańcuchowe wielonienasycone kwasy tłuszczowe z rodziny n-3 a choroby nowotworowe

Adam Mirowski, Aneta Jachnis¹

z Katedry i Kliniki Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Onkologicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego¹

długołańcuchowych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych z rodziny n-3, powoduje znaczne zmniejszenie ryzyka raka piersi (1). Także japońscy naukowcy wykryli ujemną zależność między podażą tych składników odżywczych a ryzykiem raka piersi. Ponadto zauważono, że ryzyko to jest ujemnie skorelowane z zawartością DHA i EPA w błonach komórkowych krwinek czerwonych (2). Badania przeprowadzone w Chinach potwierdzają, że wyższa zawartość kwasów tłuszczowych z rodziny n-3 w krwinkach czerwonych jest związana z niższym ryzykiem zachorowania na raka piersi (3). Profil kwasów tłuszczowych błon komórkowych krwinek czerwonych w znacznym stopniu zależy od podaży tych kwasów w diecie. Nie wszystkie badania dowodzą jednak użyteczności ryb i owoców morza w zapobieganiu rakowi piersi. W badaniach przeprowadzonych w Danii nie wykryto związku między zawartością wielonienasyconych kwasów tłuszczowych z rodziny n-3 w tkance tłuszczowej zdrowych kobiet a późniejszym rozwojem raka piersi. Podwyższona zawartość tych kwasów w tkance tłuszczowej jest odzwierciedleniem długotrwałego spożywania ryb i owoców morza (4). Niedawno opublikowano pracę, w której dokonano analizy badań dotyczących zależności między rodzajem spożywanych tłuszczów i podażą poszczególnych kwasów tłuszczowych a ryzykiem zachorowania na raka piersi u kobiet. Na podstawie tej analizy nie odnotowano istotnego związku (5).

Szereg badań przeprowadzonych w warunkach *in vitro* dowodzi jednak, że kwasy tłuszczowe z rodziny n-3 hamują rozwój komórek raka gruczołu sutkowego (6, 7, 8). W badaniach przeprowadzonych na myszach stwierdzono, że olej rybny hamuje wzrost nowotworów gruczołu sutkowego, a efekt jest zależny od dawki. Wraz ze

wzrostem zawartości oleju w diecie dochodzi do wzrostu zawartości tych kwasów w gruczole sutkowym. DHA jest preferencyjnie wbudowywany w komórki guza (9). Rodzaj spożywanych tłuszczów ma wpływ na profil kwasów tłuszczowych gruczołu sutkowego także u kobiet. Spożywanie ryb morskich jest równie skuteczną metodą zwiększenia zawartości DHA i EPA w tkance tłuszczowej gruczołu sutkowego, jak zażywanie suplementów diety zawierających te kwasy. Wykazano, że nasilenie zmian wskaźnika masy ciała (10). Według amerykańskich obserwacji kobiety z najwyższą zawartością długołańcuchowych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych z rodziny n-3 w krwinkach czerwonych charakteryzują się ponad 70% wyższym stężeniem tych kwasów w gruczole sutkowym w porównaniu z kobietami, u których ich zawartość w krwinkach czerwonych jest najniższa (11). Niedawno opublikowano badania amerykańskich naukowców dowodzące, że wzbogacanie diety w długołańcuchowe wielonienasycone kwasy tłuszczowe z rodziny n-3, na przykład poprzez spożywanie ryb, może zwiększyć przeżywalność kobiet, u których wykryto raka piersi. Stwierdzono, że dieta bogata w te składniki zmniejsza śmiertelność o 16–34% (12).

Wykazano ujemną zależność między stężeniem kwasów tłuszczowych z rodziny n-3 w surowicy krwi a ryzykiem gruczolaków jelita grubego. Jednocześnie zwrócono uwagę, że kwasy tłuszczowe z rodziny n-6 zwiększają ryzyko tych nowotworów (13). Według badań przeprowadzonych w USA systematyczne zażywanie suplementów z olejem rybnym (przynajmniej cztery dni w tygodniu przez co najmniej trzy lata) powoduje obniżenie ryzyka raka jelita grubego o prawie 50% (14). Wielonienasycone kwasy tłuszczowe z rodziny n-3 szybko są wbudowywane

w ścianę jelita. W badaniach przeprowadzonych na pacjentach z rakiem jelita grubego wzrost stężenia tych związków uzyskano w ciągu zaledwie siedmiu dni suplementacji (2 g EPA i 1 g DHA dziennie). Najbardziej wzrosło stężenie EPA, a w mniejszym stopniu DHA i kwasu dokozapentaenowego (DPA, 22:5n-3). Sądzi się, że zwiększenie zawartości tych kwasów w jelicie grubym przed zabiegiem operacyjnym może mieć korzystny wpływ na procesy immunologiczne (15). W jednej pracy nie wykryto wpływu długołańcuchowych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych z rodziny n-3 na występowanie powikłań po operacji raka jelita grubego. Suplementację rozpoczęto tydzień przed operacją, a zakończono dwa tygodnie później. Zastosowany preparat dostarczał 1 g DHA i 2 g EPA dziennie (16). Według innych obserwacji zwiększenie spożycia produktów morskich bogatych w wielonienasycone kwasy tłuszczowe z rodziny n-3 po postawieniu rozpoznania raka jelita grubego może spowodować zmniejszenie ryzyka śmierci z powodu tej choroby. Uzasadnione jest zwiększenie podaży tych kwasów przynajmniej o 0,15 g dziennie (17).

Najwięcej wątpliwości budzi wpływ długołańcuchowych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych z rodziny n-3 na ryzyko raka gruczołu krokowego. Na podstawie analizy badań z tego zakresu można podejrzewać, że DPA wykazuje działanie ochronne. Niewykluczone, że pozostałe długołańcuchowe wielonienasycone kwasy tłuszczowe z rodziny n-3 mogą zwiększać ryzyko nowotworów bardziej agresywnych (18, 19, 20). Według badań przeprowadzonych w Szwecji duża podaż tłuszczu i niektórych nasyconych kwasów tłuszczowych może pogorszyć przeżywalność chorych mężczyzn. Z kolei pobieranie dużych ilości wielonienasyconych kwasów tłuszczowych z rodziny n-3 występujących w organizmach morskich może przynieść dobre efekty. Stosowanie przez chorych mężczyzn diety bogatej w te kwasy może zmniejszyć ryzyko śmierci z powodu raka gruczołu krokowego nawet o 40% (21).

W badaniach przeprowadzonych w warunkach *in vitro* i na zwierzętach laboratoryjnych wykazano, że DHA i EPA zwiększają cytotoxyczność kilkunastu leków przeciwnowotworowych w stosunku do różnych nowotworów, między innymi nowotworów gruczołu sutkowego, gruczołu krokowego, jelita grubego i płuc (22). Co ważne, nie odnotowano pogorszenia efektów leczenia chorób nowotworowych u ludzi po zastosowaniu EPA i/lub DHA w dawkach dziennych wynoszących od 0,6 do 3,6 g. Wydaje się, że kwasy te mogą przede wszystkim wywierać ochronny wpływ na masę i skład ciała pacjentów poddawanych chemioterapii (23). W jednych badaniach pacjenci otrzymujący 2 g oleju rybnego dziennie (0,4 g DHA i 0,3 g EPA)

przytli średnio 1,7 kg w ciągu ośmiu tygodni. Dla porównania pacjenci, którzy nie zażywali oleju rybnego, schudli średnio 2,5 kg. Według tych obserwacji olej rybny zapobiega zmniejszeniu liczby neutrofilów we krwi pacjentów poddawanych chemioterapii (24). W innych badaniach pacjenci z rakiem jelita grubego otrzymujący olej rybny (600 mg EPA i DHA dziennie) przybrali na wadze ponad 1 kg w czasie dziewięciu tygodni chemioterapii. Pacjenci, którzy nie przyjmowali oleju rybnego, schudli 0,5 kg. Według tych obserwacji efektem suplementacji oleju rybnego jest niższe stężenie białka C-reaktywnego we krwi (25). Przeprowadzono też badania nad wpływem oleju rybnego na rozwój wyniszczenia nowotworowego u pacjentów z rakiem trzustki. Przed zastosowaniem oleju rybnego pacjenci chudli prawie 3 kg miesięcznie, a trzy miesiące po rozpoczęciu suplementacji (12 g dziennie) przytli niecały kilogram. Zmianom w masie ciała towarzyszył spadek stężenia białka C-reaktywnego we krwi i poprawa równowagi energetycznej organizmu (26). W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach laboratoryjnych z wyniszczeniem nowotworowym wykazano, że EPA hamuje lipolizę i degradację białek mięśni szkieletowych (27).

Analizując badania przeprowadzone w warunkach *in vitro*, a także na zwierzętach laboratoryjnych i ludziach można wysunąć pewne wnioski. Spożywanie tłustych ryb i wzbogacanie diety w długołańcuchowe wielonienasycone kwasy tłuszczowe z rodziny n-3 może zapobiegać niektórym chorobom nowotworowym. DHA i EPA mogą hamować rozwój komórek nowotworowych i stymulować ich apoptozę. Kwasy te mogą zwiększać wrażliwość komórek nowotworowych na chemioterapię i zapobiegać utracie masy ciała pacjentów onkologicznych. DHA i EPA mogą łagodzić stan zapalny towarzyszący chorobom nowotworowym. Wzbogacanie diety w te składniki może ograniczać ryzyko śmierci z powodu chorób nowotworowych. Badania przeprowadzone w warunkach *in vitro* i na zwierzętach laboratoryjnych dowodzą właściwości przeciwnowotworowych kwasów tłuszczowych z rodziny n-3. Niemniej jednak wyniki obserwacji dokonanych na ludziach nie są jednoznaczne.

Dysponując powyższą wiedzą, warto zastanowić się nad użytecznością tych składników odżywczych w profilaktyce i leczeniu chorób nowotworowych psów i kotów. Literatura weterynaryjna jest uboga w prace badawcze dotyczące tej tematyki. Dodawanie oleju rybnego do diety psów i kotów jest skutecznym sposobem na zwiększenie zawartości DHA i EPA we krwi. Znaczny wzrost zawartości tych kwasów można uzyskać zaledwie w ciągu kilku dni, a podwyższone stężenia mogą utrzymywać się nawet kilka tygodni po zakończeniu suplementacji (28, 29). W badaniach przeprowadzonych na

psach z chłoniakiem dieta wzbogacona w olej rybny i argininę spowodowała wydłużenie okresu wolnego od choroby i czasu przeżycia (30). Wydłużenie okresu wolnego od choroby uzyskano także u psów leczonych z powodu naczyniakomięsaka krwionośnego, którym podawano olej rybny (31). Nie wykryto wpływu długołańcuchowych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych z rodziny n-3 na farmakokinetykę dokсорubicyny u psów (32). Według badań wykonanych na psach z nowotworami nosa suplementacja oleju rybnego zmniejsza efekty uboczne radioterapii (33). W badaniach przeprowadzonych na kotach wykazano, że zwiększenie podaży kwasów tłuszczowych z rodziny n-3 może spowodować znaczny wzrost ich zawartości w podskórnej tkance tłuszczowej w okolicy gruczołu sutkowego (34). Niewykluczone, że suplementacja tych kwasów może stanowić element walki z nowotworami gruczołu sutkowego również u zwierząt towarzyszących.

Piśmiennictwo

- Kim J., Lim S.Y., Shin A., Sung M.K., Ro J., Kang H.S., Lee K.S., Kim S.W., Lee E.S.: Fatty fish and fish omega-3 fatty acid intakes decrease the breast cancer risk: a case-control study. *BMC Cancer* 2009, **9**, 216.
- Kuriki K., Hirose K., Wakai K., Matsuo K., Ito H., Suzuki T., Hiraki A., Saito T., Iwata H., Tatematsu M., Tajima K.: Breast cancer risk and erythrocyte compositions of n-3 highly unsaturated fatty acids in Japanese. *Int. J. Cancer* 2007, **121**, 377–385.
- Shannon J., King L.B., Moshofsky R., Lampe J.W., Gao D.L., Ray R.M., Thomas D.B.: Erythrocyte fatty acids and breast cancer risk: a case-control study in Shanghai, China. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007, **85**, 1090–1097.
- Witt P.M., Christensen J.H., Schmidt E.B., Dethlefsen C., Tjønneland A., Overvad K., Ewertz M.: Marine n-3 polyunsaturated fatty acids in adipose tissue and breast cancer risk: a case-cohort study from Denmark. *Cancer Causes Control* 2009, **20**, 1715–1721.
- Cao Y., Hou L., Wang W.: Dietary total fat and fatty acids intake, serum fatty acids and risk of breast cancer: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Int. J. Cancer* 2016, **138**, 1894–1904.
- Mason J.K., Klairé S., Kharotia S., Wiggins A.K., Thompson L.U.: α -linolenic acid and docosahexaenoic acid, alone and combined with trastuzumab, reduce HER2-overexpressing breast cancer cell growth but differentially regulate HER2 signaling pathways. *Lipids Health Dis.* 2015, **14**, 91.
- Pogash T.J., El-Bayoumy K., Amin S., Gowda K., de Cicco R.L., Barton M., Su Y., Russo I.H., Himmelferberger J.A., Sliker M., Manni A., Russo J.: Oxidized derivative of docosahexaenoic acid preferentially inhibit cell proliferation in triple negative over luminal breast cancer cells. *In Vitro Cell Dev. Biol. Anim.* 2015, **51**, 121–127.
- Xiong A., Yu W., Tiwary R., Sanders B.G., Kline K.: Distinct roles of different forms of vitamin E in DHA-induced apoptosis in triple-negative breast cancer cells. *Mol. Nutr. Food Res.* 2012, **56**, 923–934.
- Leslie M.A., Abdelmagid S.A., Perez K., Muller W.J., Ma D.W.: Mammary tumour development is dose-dependently inhibited by n-3 polyunsaturated fatty acids in the MMTV-neu(ndl)-YD5 transgenic mouse model. *Lipids Health Dis.* 2014, **13**, 96.
- Straka S., Lester J.L., Cole R.M., Andridge R.R., Puchala S., Rose A.M., Clinton S.K., Belury M.A., Yee L.D.: Incorporation of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids into breast adipose tissue of women at high risk of breast cancer: a randomized clinical trial of dietary fish and n-3 fatty acid capsules. *Mol. Nutr. Food Res.* 2015, **59**, 1780–1790.
- Roy S., Brasky T.M., Belury M.A., Krishnan S., Cole R.M., Marian C., Yee L.D., Llanos A.A., Freudenheim J.L., Shields P.G.: Associations of erythrocyte ω -3 fatty acids with biomarkers of ω -3 fatty acids and inflammation in breast tissue. *Int. J. Cancer* 2015, **137**, 2934–2946.
- Khankari N.K., Bradshaw P.T., Steck S.E., He K., Olshan A.F., Shen J., Ahn J., Chen Y., Ahsan H., Terry M.B., Teitelbaum S.L., Neugut A.I., Santella R.M., Gammon M.D.: Dietary intake of fish, polyunsaturated fatty acids, and survival

- after breast cancer: A population-based follow-up study on Long Island, New York. *Cancer* 2015, **121**, 2244–2252.
13. Pot G.K., Geelen A., van Heijningen E.M., Siezen C.L., van Kranen H.J., Kampman E.: Opposing associations of serum n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids with colorectal adenoma risk: an endoscopy-based case-control study. *Int. J. Cancer* 2008, **123**, 1974–1977.
 14. Kantor E.D., Lampe J.W., Peters U., Vaughan T.L., White E.: Long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acid intake and risk of colorectal cancer. *Nutr. Cancer* 2014, **66**, 716–727.
 15. Sorensen L.S., Rasmussen H.H., Aardestrup I.V., Thorlacius-Ussing O., Lindorff-Larsen K., Schmidt E.B., Calder P.C.: Rapid incorporation of ω -3 fatty acids into colonic tissue after oral supplementation in patients with colorectal cancer: a randomized, placebo-controlled intervention trial. *JPEN J. Parenter. Enteral Nutr.* 2014, **38**, 617–624.
 16. Sorensen L.S., Thorlacius-Ussing O., Schmidt E.B., Rasmussen H.H., Lundbye-Christensen S., Calder P.C., Lindorff-Larsen K.: Randomized clinical trial of perioperative omega-3 fatty acid supplements in elective colorectal cancer surgery. *Br. J. Surg.* 2014, **101**, 33–42.
 17. Song M., Zhang X., Meyerhardt J.A., Giovannucci E.L., Ogino S., Fuchs C.S., Chan A.T.: Marine ω -3 polyunsaturated fatty acid intake and survival after colorectal cancer diagnosis. *Gut (w druku)*.
 18. Fu Y.Q., Zheng J.S., Yang B., Li D.: Effect of individual omega-3 fatty acids on the risk of prostate cancer: a systematic review and dose response meta-analysis of prospective cohort studies. *J. Epidemiol.* 2015, **25**, 261–274.
 19. Sorongon-Legaspi M.K., Chua M., Sio M.C., Morales M. Jr.: Blood level omega-3 Fatty acids as risk determinant molecular biomarker for prostate cancer. *Prostate Cancer* 2013, **2013**, 875615.
 20. Zhao Z., Reinstatler L., Klaassen Z., Xu Y., Yang X., Madi R., Terris M.K., Qian S.Y., Kelavkar U., Moses K.A.: The Association of Fatty Acid Levels and Gleason Grade among Men Undergoing Radical Prostatectomy. *PLoS One* 2016, **11**, e0166594.
 21. Epstein M.M., Kasperczyk J.L., Mucci L.A., Giovannucci E., Pricce A., Wolk A., Håkansson N., Fall K., Andersson S.O., Andrén O.: Dietary fatty acid intake and prostate cancer survival in Örebro County, Sweden. *Am. J. Epidemiol.* 2012, **176**, 240–252.
 22. Hajjaji N., Bougnoux P.: Selective sensitization of tumors to chemotherapy by marine-derived lipids: a review. *Cancer Treat. Rev.* 2013, **39**, 473–488.
 23. de Aguiar Pastore Silva J., Emilia de Souza Fabre M., Waitzberg D.L.: Omega-3 supplements for patients in chemotherapy and/or radiotherapy: A systematic review. *Clin. Nutr.* 2015, **34**, 359–366.
 24. Bonatto S.J., Oliveira H.H., Nunes E.A., Pequeto D., Iagher E., Coelho I., Naliwaiko K., Kryczyk M., Brito G.A., Repka J., Sabóia L.V., Fukujima G., Calder P.C., Fernandes L.C.: Fish oil supplementation improves neutrophil function during cancer chemotherapy. *Lipids* 2012, **47**, 383–389.
 25. Mocellin M.C., Pastore e Silva Jde A., Camargo Cde Q., Fabre M.E., Gevaerd S., Naliwaiko K., Moreno Y.M., Nunes E.A., Trindade E.B.: Fish oil decreases C-reactive protein/albumin ratio improving nutritional prognosis and plasma fatty acid profile in colorectal cancer patients. *Lipids* 2013, **48**, 879–888.
 26. Wigmore S.J., Ross J.A., Falconer J.S., Plester C.E., Tisdale M.J., Carter D.C., Fearon K.C.: The effect of polyunsaturated fatty acids on the progress of cachexia in patients with pancreatic cancer. *Nutrition* 1996, **12** (Supplement), 27–30.
 27. Tisdale M.J.: Inhibition of lipolysis and muscle protein degradation by EPA in cancer cachexia. *Nutrition* 1996, **12** (Supplement), 31–33.
 28. Filburn C.R., Griffin D.: Effects of supplementation with a docosahexaenoic acid-enriched salmon oil on total plasma and plasma phospholipid fatty acid composition in the cat. *Intern. J. Appl. Res. Vet. Med.* 2005, **3**, 116–123.
 29. Hansen R.A., Ogilvie G.K., Davenport D.J., Gross K.L., Walton J.A., Richardson K.L., Mallinckrodt C.H., Hand M.S., Fettman M.J.: Duration of effects of dietary fish oil supplementation on serum eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid concentrations in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 1998, **59**, 864–868.
 30. Ogilvie G.K., Fettman M.J., Mallinckrodt C.H., Walton J.A., Hansen R.A., Davenport D.J., Gross K.L., Richardson K.L., Rogers Q., Hand M.S.: Effect of fish oil, arginine, and doxorubicin chemotherapy on remission and survival time for dogs with lymphoma: a double-blind, randomized placebo-controlled study. *Cancer* 2000, **88**, 1916–1928.
 31. Ogilvie G.K., Bougnoux P.: Care beyond a cure: PUFA's in cancer prevention and therapy - the silver bullet? *VetLearn Foundation Seminar Proceedings, Proceedings of a Companion Animal Oncology Symposium* 2005, **248**, 123–130.
 32. Selting K.A., Ogilvie G.K., Gustafson D.L., Long M.E., Lana S.E., Walton J.A., Hansen R.A., Turner A.S., Laible I., Fettman M.J.: Evaluation of the effects of dietary n-3 fatty acid supplementation on the pharmacokinetics of doxorubicin in dogs with lymphoma. *Am. J. Vet. Res.* 2006, **67**, 145–151.
 33. Hansen R.A., Anderson C., Fettman M.J., Larue S.M., Davenport D.J., Gross K.L., Richardson K.L., Ogilvie G.K.: Menhaden oil administration to dogs treated with radiation for nasal tumors demonstrates lower levels of tissue eicosanoids. *Nutr. Res.* 2011, **31**, 929–936.
 34. Saker K.E., Cowing B.E., Herbein J.H.: Influence of PUFA on a prospective cancer biomarker in feline adipose. *6th International Symposium on Predictive Oncology and Intervention Strategies*, Paris, France, 2002.